



USMP
UNIVERSIDAD DE
SAN MARTÍN DE PORRES

FACULTAD DE
DERECHO

CÉLULAS MADRE: POTENCIAL ASOMBROSO, DESAFIANTE DEMANDA STEM CELLS: AMAZING POTENTIAL, CHALLENGING DEMAND

Saditt Ramos García
mdperuster@gmail.com

Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Perú

Recibido: 14 de julio de 2014

Aceptado: 11 de agosto 2014

SUMARIO

Introducción
Células madre (CM)
Fuentes de obtención de células madre
Aplicaciones clínicas de la células madre
Proceso de aceptación de nuevas terapias de células madre
Terapias de CM no aprobadas y no reguladas
Demanda de los pacientes

RESUMEN

La aplicación de las células madre plantea una revolución en medicina que supera a las precedentes. En este artículo se revisa la información básica sobre ellas, las terapias aceptadas de células madre, asimismo se mencionan algunas las asombrosas investigaciones que se vienen realizando para su futura aplicación en medicina, además de presentan advertencias sobre terapias de células madre no aprobadas y no reguladas. Finalmente, se muestra información sobre los últimos acontecimientos respecto a la confrontación de posiciones entre reguladores y pacientes que demandan la autorización acelerada de terapias de células madre no demostradas.

PALABRAS CLAVE

Terapia de células madre, innovación médica, terapia aceptada de células madre, terapia de células madre no aprobada, investigación de aplicaciones clínicas de células madre.

ABSTRACT

Stem cells application of stem cells raises a revolution in medicine beyond the preceding. This article describes basic information about them, shows the accepted stem cell therapies in clinical practice, mentions some of the amazing research being made for future clinical application in medicine and presents some warnings about unproven stem cell therapies. Finally, some information about confrontation between regulators and patients demanding accelerated authorization for unproven stem cell therapies.

KEYWORDS

Stem cell therapy, medical innovation, accepted stem cell therapies, unproven stem cell therapies, stem cell investigation for clinical use.

INTRODUCCIÓN

El tema de las células madre ha trascendido el ámbito científico e inclusive el ámbito de la salud y se ha convertido en el bien buscado para todo y para todos. Existe una explosión de información y de desinformación que influencia la conducta de las personas. Existen además realidades de posiciones encontradas en la sociedad que demandan decisiones y un marco regulatorio que les de sustento.

El objetivo de esta revisión ha sido presentar una información general sobre algunas aristas que su utilización nos presenta. Para ello se ha presentado la información general sobre ellas, sus aplicaciones clínicas, aceptadas o en proceso de serlo, sus potencialidades y las controversias que han generado sus aplicaciones clínicas no aprobadas y no reguladas.

En medio de esta información, se han intercalado algunos comentarios.

CÉLULAS MADRE (CM)

Definición

Las células madre son células humanas presentes en el cuerpo del ser humano desde su concepción (el cigoto u ovocito fecundado es una célula madre) hasta su muerte (células madre especializadas presentes en los tejidos). Todos comienzan de una única célula: el cigoto; esta única célula tiene la capacidad de generar a todas y a cada una de las células que componen el ser humano adulto (Martínez, 2013). Cada cuerpo humano está formado por unos 20 millones de millones de células pertenecientes a unos 150 tejidos o tipos diferentes de células, las cuales conforman unos 30 órganos distintos (Coll, 2013).

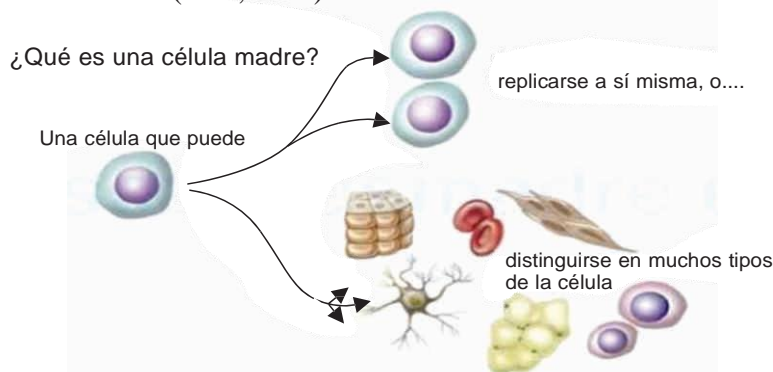


Figura 1. Una célula madre. Adaptado de “Una célula madre”.

Por <http://lascélulasmadre.es/>

Otras denominaciones

Células tallo, células troncales o stem cells (células tallo).

Las células progenitoras son usadas para el trasplante de células madre obtenidas de sangre periférica. Este es un estadio intermedio entre células madre y células diferenciadas que para el caso de células progenitoras de la médula ósea originaran los glóbulos rojos, los leucocitos y las células linfáticas.

Funciones (Knoepfler, 2013)

Las células madre cumplen con la función de desarrollar a un ser humano, a partir de un cigoto y de mantenerlo durante su vida, a través de la producción de las células diferenciadas de reemplazo que el cuerpo humano va perdiendo naturalmente cada día (células de la piel y del intestino entre otras) o no naturalmente (por injuria celular debido a una enfermedad, traumatismo externo, entre otras causas). Este reemplazo es necesario porque una vez que la células se diferencian en un tipo específico de célula (célula especializada acorde a su función), como por ejemplo, la del miocardio, ya no se dividen más ni se replican a sí mismas.

De su número y calidad depende que el ser humano se mantenga joven y saludable. A mayor edad, encontramos un menor número de estas células, lo que disminuye nuestra capacidad de repararnos y de defendernos de las enfermedades (las células madre, concretamente, las células hematopoyéticas, producen los leucocitos y las células linfáticas que son protagonistas de la defensa de nuestro sistema inmune).

Se ha reconocido especialmente en las células madre mesenquimales un efecto inmuno modulador, es decir, influyen en la respuesta inmune del organismo humano, disminuyendo el estado inflamatorio a través de la producción de factores solubles que les indican a las células inflamatorias bajar su reacción inmune. Esta característica de las células madre es particularmente atractivo para los científicos, considerando que existen varias enfermedades inmunes que podrían beneficiarse de este efecto inmuno modulador de las células madre y para las cuales no existe terapia médica efectiva en la actualidad.

Cuando las células madre son expuestas a efectos nocivos del ambiente, como el de las radiaciones, las sustancias químicas y hasta las sustancias tóxicas que nuestro cuerpo pueda crear, son susceptibles de mutación. Esta mutación las puede orientar al crecimiento descontrolado que origina el cáncer. Paul Knoepfler, científico en células madre de la Universidad de California llama a la célula madre cancerosa, “la oveja negra de la familia”.

Mecanismo de acción

Las células madre cumplen esta función de generación y de regeneración a través de dos procesos: auto replicación y diferenciación. Estas células constantemente toman decisiones entre ambos procesos según el nicho biológico en el que se encuentren. Es decir, deciden entre producir dos nuevas células: madre e hijas o producir células diferenciadas, según el requerimiento del nicho biológico. Recreando estas señales internas y externas que las guían hacia su diferenciación, es que los científicos intentan producir poblaciones de cada tipo de célula especializada (Hardie & Blackburn, 2013).

Estas células madre no solo producen células, sino instrucciones que modulan el comportamiento de otras células a través de químicos y receptores celulares.

Nicho Biológico (Ugarte & Forsberg, 2013)

El nicho es el lugar de residencia de las células madre, que están distribuidas en el cuerpo humano. Es decir, es el ambiente biológico de células, sustancias y líquido biológico que las rodea. En la complejidad del nicho, se encuentran las claves que originan las instrucciones a estas células. Descifrar estas claves, ayudaría notablemente a dirigir in vitro, la diferenciación de estas células para propósitos médicos terapéuticos o de investigación.

Las primeras células madre que se usaron con éxito para terapia médica fueron las células madre hematopoyéticas (células madre que producen las células de la sangre: glóbulos rojos, leucocitos y células linfáticas). Esta terapia está autorizada científicamente para tratar leucemias, linfomas y algunos tumores sólidos. Estas células madre se obtienen de la médula ósea de la cadera o de la sangre periférica, previa estimulación farmacológica.

Científicos en el área del nicho de CM mencionan su frustración porque a pesar de los más de 50 años del primer trasplante exitoso con células hematopoyéticas, aún la ciencia no sabe qué atrae o qué detiene a estas células en la médula ósea ni qué origina que se auto repliquen o diferencien. Tampoco, se ha podido proveer una fuente suficiente y confiable de células hematopoyéticas para todos los pacientes que la requieren.

Características

- a) Auto preservación. Se replican a sí mismas.
- b) Plasticidad. Capacidad de diferenciación a otros tipos de células. A medida que la célula se diferencie, según la especialización que

requiere su función, va perdiendo su plasticidad y ganando su diferenciación.

- c) Totipotentes. Células que pueden originar un nuevo individuo, es decir, cualquier tipo de célula de los tejidos de un organismo humano. Estas células están presentes desde el cigoto hasta antes del blastocito, es decir, del primer al tercer o quinto día, posterior a la fecundación del ovocito.
- d) Pluripotentes. Células obtenidas en el estado del blastocito, a partir del macizo celular interno, desde el cuarto día, posterior a la fecundación del ovocito. Estas células ya no son capaces de formar un individuo completo, pero sí pueden producir cualquier tipo de célula humana.
- e) Multipotentes. Células que están presentes en los tejidos de un adulto humano, en el feto y en el cordón umbilical. Estas pueden generar tipos concretos de células.
- f) Es pertinente mencionar que durante el desarrollo prenatal del ser humano existen algunos casos de desviaciones del desempeño normal de las células embrionarias, que consiste en la producción de teratomas (tumores de una mezcla de la gama de células que las células embrionarias pueden producir: hueso, tejido nervioso, pelo, dientes, pero fuera del orden y la organización que requiere el cuerpo humano).
- g) La capacidad tumorigénica de producir teratomas en ratones es el fundamento de la prueba que los científicos en el laboratorio, usan para evaluar la pluri potencialidad de las células madre embrionarias que cultivan en el laboratorio, que evalúan como un criterio positivo de que las células que están cultivando son viables en su capacidad de diferenciación y por lo tanto aptas de ser investigadas para su aplicación en terapia médica.

Comentario

Las células madre son esas células únicas que se perpetúan a sí mismas y que generan a todas las demás del ser humano. Son células naturales, que siempre estuvieron ahí y que no dejan de maravillar a la inteligencia científica del hombre.

FUENTES DE OBTENCIÓN DE CÉLULAS MADRE

El embrión

Las células madre se obtienen a partir del macizo celular interno del blastocisto. Este es el estado de evolución del ser humano que se presenta entre el tercer y quinto día posterior a la formación del cigoto (óvulo

fecundado). Precisamente, es el macizo de células internas el que dará origen al cuerpo humano y el externo el que originará la placenta. De manera que el obtener células madre embrionarias del blastocito impide el desarrollo de ese ser humano.

Actualmente, en países donde la legislación no prohíbe su utilización, la fuente de células madre embrionarias vienen de los embriones restantes que se produjeron por fertilización in vitro para parejas estériles.

La ventaja de este tipo celular para los científicos es su plasticidad: aproximadamente 150 tejidos diferentes se pueden obtener a partir de ellas en el laboratorio. Su desventaja es el uso de embriones humanos y para su aplicación clínica es su capacidad de producir teratomas.

Las líneas celulares, de células madre embrionarias se obtienen en el laboratorio, traspasando las células del embrión a recipientes plásticos que contienen medios de cultivos biológicos de alto costo. Las células se dividen, su número se incrementa y se les transfiere a otro recipiente, y así sucesivamente hasta que se obtengan millones de células embrionarias. A estas transferencias se les llama pasajes, al proceso, expansión y a las células ya establecidas se les denomina línea celular de células madre, las cuales pueden ser congeladas y reservarse para fines de investigación. Este proceso aun es algo ineficiente, pues no siempre que se usa las células de un embrión se obtiene una línea celular (National Institutes of Health, 2009).

El feto

Las células madre se obtienen de fetos abortados. Hay que recordar que estas células madre no son embrionarias, las cuales no proceden de un estadio de blastocito anterior al del feto ni tampoco corresponden a las de un adulto, porque el feto aún no lo es.

Cordón umbilical

El cordón umbilical contiene células madre del adulto, aunque se obtengan del recién nacido. Es decir, no son pluripotentes como las embrionarias. Estas se obtiene con una jeringa con la que se aspira el cordón y la placenta poco después del nacimiento y se le criopreserva y almacena en bancos de cordón umbilical, que pueden ser privados o públicos. De esta manera, las personas que guardaron su cordón umbilical, tendrán una fuente disponible de sus propias células madre por si fuera necesario disponer de ellas para un trasplante; que también podría servir para sus parientes en primero o segundo grado.

Estas células son multipotentes, son hematopoyéticas, es decir, restauran las células de la sangre y del tejido linfóide y tienen la ventaja del inmuno privilegio, esto es, la capacidad de evitar una reacción inmune, de manera

que son mejor toleradas en un trasplante alogénico (entre diferentes personas) que cuando se usan otras fuentes de células madre del adulto obtenidas de una persona diferente al receptor.

Su desventaja es su cantidad, pues son convenientes para niños pequeños, pero insuficiente para adultos. Con el objetivo de beneficiarse de la tolerancia inmunológica, se han realizado trasplantes de estas células usando dos o tres cordones umbilicales por paciente adulto.

Adulto

Son células no diferenciadas que se encuentran entre las células diferenciadas de órganos o tejidos del adulto. Su función primordial es la de mantener y reparar el tejido en el que se encuentran. Se han usado las frases “médico de cabecera” o de “delivery de medicina” para hacer énfasis en este kit de reparación natural con el que viene provisto el cuerpo del ser humano.

Las primeras células madre del adulto que se usaron para la terapia clínica exitosa fueron las células hematopoyéticas obtenidas por aspiración de la médula ósea, luego se obtuvieron células progenitoras mediante separación automática de células de sangre periférica con la misma finalidad: el de remplazo de los tejidos sanguíneo y linfático que se destruían junto con el tejido canceroso después de quimio o radioterapia en pacientes con leucemia o linfoma.

Otro tipo de célula madre de adulto encontrada en la médula ósea, pero también en otros tejidos del cuerpo humano, como el mesenquimal. Esta célula puede generar hueso, cartílago y células grasas o adipocitos; esenciales en el soporte de tejidos de la sangre y del tejido conectivo y es una de las células del adulto con las que se está trabajando con mucho entusiasmo en la actualidad.

Se pensaba que no existían células madre en el cerebro y que si se perdía tejido cerebral no se recuperaba. Hoy se han encontrado células madre en el bulbo olfatorio y en el hipocampo y se sabe que ellas pueden originar dos tipos de células: las neuronas y las células de la glía (astrocitos y oligodendrocitos).

Células producidas en el laboratorio

Células iPS

Las células pluripotenciales inducidas o células IPS (induced pluripotential stem cell), (BBC Mundo, 2012) son células madre pluripotenciales obtenidas de células diferenciadas del adulto.

El dogma de la biología indicaba que las células madre se diferenciaban y llegaban hasta células especializadas en una sola dirección. Este paradigma

de la unidireccionalidad del sentido del curso de las células madre se derrumbó por dos investigaciones distintas que merecieron el premio Nobel de Fisiología o Medicina en el 2012 para ambos autores.

El profesor John Gurdon, de la Universidad de Cambridge en Inglaterra partió del siguiente pensamiento: si toda célula adulta viene del cigoto, el cual contiene toda la información para las diferenciaciones de todas las células del cuerpo humano; entonces, es posible que esa información continúe ahí.

Efectivamente, en 1962, su publicación demostró que la especialización de las células podía revertirse. Trabajando con ranas, reemplazó el núcleo de una célula inmadura, el óvulo, por el de una célula intestinal madura. Este óvulo modificó el desarrollo de un embrión normal. Esta técnica, eventualmente condujo a la clonación de la oveja Dolly, el primer mamífero clonado.

Shinya Yamanaka, médico y científico japonés de la Universidad de Kioto, quien curiosamente nació el año de la publicación del artículo del profesor Gurdon, demuestra que las células adultas pueden reprogramarse hasta células madre pluripotenciales, capaces de transformarse en cualquier tipo de tejido en el organismo.

Yamanaka introdujo cuatro factores en un fibroblasto humano: Sox2, Oct4, c-Myc y Klf4 y obtuvo una célula indistinguible de la célula embrionaria. Gurdon y Yamanaka recibieron el premio Nobel de Fisiología o Medicina en el 2012, en palabras del presidente del Comité Nobel, “por haber cambiado completamente nuestro entendimiento sobre el desarrollo y especialización de las células y organismos”.

Células SCNT

Obtenidas por Transferencia Nuclear de Célula Somática (SCNT-Somatic Cell Nuclear Transfer), a Célula Germinal. En junio del 2013, un equipo de científicos liderado por Shoukhrat Mitalipov de la Universidad de Ciencia y Salud de Oregón, Estados Unidos, publicó un artículo en la revista Cell, donde se demostró haber producido por primera vez la exitosa reprogramación de células somáticas humanas a células embrionarias después de usar SCNT. Para esto usaron óvulos donados por voluntarias.

La nueva célula contiene el material genético del núcleo de la célula somática. Esta tecnología se visualizó como un medio de producir células madre embrionarias “personalizadas”, es decir, idénticas a las del paciente que las requiera, salvando así el problema del rechazo.

Esta técnica fue reproducida por otro equipo de científicos liderado por Dong Ryul Lee del Instituto de Células Madre de Corea y Robert Lanza de

Advanced Cell Technology. Ellos publicaron su artículo el 5 de junio del 2014 en la revista Cell Stem Cell. Estos investigadores refieren que, aunque esta tecnología tiene muchos desafíos que resolver, sustenta la continuación de la investigación como estrategia para la medicina regenerativa (Lanza & Ryul Lee, 2014, pp 777-778).

Células STAP

Adquisición de pluripotencia desencadenada por un estímulo (Stimulus-triggered acquisition of pluripotency). Es la conversión de células somáticas en células pluripotentes obtenidas mediante la exposición de la célula somática al estrés de un medio ácido.

El 30 de enero de 2014, un equipo de científicos del Instituto Riken en Japón, liderado por Haruko Obokata publicó dos artículos en la revista Nature sobre el descubrimiento de esta nueva y sencilla manera de obtener células madre semejantes a las embrionarias.

Algunos científicos en el mundo intentaron sin éxito, reproducir la técnica y se fueron detectando además algunas irregularidades de forma en los artículos. El centro Riken abrió una investigación del caso. Primero, en junio del 2014, el profesor Teruhiko Wakayama puso en duda el descubrimiento, declarando que “no había prueba de la existencia de las células STAP”. Luego, en julio de 2014, ambos artículos fueron retirados de Nature por sus autores, (Haruko, 2014). Finalmente, en agosto de 2014, el científico japonés Yoshiki Sasai, coautor de ambos artículos, se suicidó.

Comparación de células madre

Excluidas las células STAP y en proceso de experiencia, las células SCNT, resulta interesante comparar las cualidades de las células madre que los científicos vienen trabajando desde hace más tiempo, con la ayuda de la Tabla 1.

Tabla 1. Ventajas y desventajas de diversos tipos de células madre para medicina regenerativa

Origen	Embrión	Cordón	Adulto	Inducidas Células ips
Dificultad técnica	++++	+	++	+++
Teratomas	SI	NO	NO	SI
Rechazo	SI	NO/SI	NO	NO
Autotrasplantes	NO	SI	SI	SI
Número de tejidos	150	5-7	20-50	150
Muerte embrionaria	SI	NO	NO	NO

Nota: Tomado de “Avances en medicina regenerativa”, por Coll, J. 2013. *Nueva Revista*, 143. Recuperado de <http://www.nuevarevista.net/print/articulos/avances-en-medicina-regenerativa>

Comentario

Las células madre embrionarias se obtienen de embriones congelados restantes de técnicas de fertilización in vitro.

Gracias a la técnica de transferencia nuclear somática (SNT) de Shoukhrat Mitalipov (2013), también es posible obtener estas células, de un óvulo y de una célula adulta, en lo que se ha denominado la “clonación terapéutica”; para diferenciarla de la clonación reproductiva humana, que aunque es posible gracias a esta misma técnica, aún no se ha realizado en el mundo, lo cual no significa que nunca se hará.

El método de producción de las células pluripotencial inducidas, aunque diseñado para evitar el uso de embriones, también abrió las puertas a la clonación humana.

A la fecha, con el conocimiento científico disponible no se ha podido concluir qué tipo de fuente de célula es mejor que las otras, ni si es posible usar solo un tipo de ellas para toda aplicación clínica.

APLICACIONES CLÍNICAS DE LAS CÉLULAS MADRE

Terapias aceptadas

Hoy en día, las terapias de células madre aceptadas son las siguientes:

- a) Trasplantes de células hematopoyéticas obtenidas de médula ósea (uso menos frecuente).
- b) Trasplantes de células progenitoras obtenidas de sangre periférica.
- c) Trasplantes de células hematopoyéticas obtenidas de sangre de cordón umbilical (FDA, 2014).

La producción de células del tejido sanguíneo y linfoide es el único uso autorizado de estas tres terapias porque las células madre que contienen están orientadas a diferenciarse en la línea de esos tejidos. La finalidad de estas tres terapias o fuentes de terapia es la de substituir la función de la médula ósea.

Es una terapia de reemplazo, que permite someter al paciente a tratamiento antineoplásico (quimio y radioterapia) para destruir las células cancerosas de leucemias y/o linfomas. El tratamiento destruye también la médula ósea del paciente y es entonces que el trasplante de estas células madre, toma la posta de la fabricación de células sanguíneas y linfáticas. De esta manera, esta terapia viene salvando muchas vidas en estos casi 50 años que lleva establecida como práctica médica aceptada.

Sus indicaciones autorizadas son las siguientes (The Match, 2014): leucemia mieloide o linfocítica aguda, leucemia linfocítica o mieloide crónica, linfoma de hodgkin o no hodgkin. Estas constituyen la causa más frecuente de su uso. También se aplican en enfermedades de menor frecuencia como anemia aplasia severa, hemoglobinuria paroxística nocturna, enfermedades del sistema inmune, algunas hemoglobinopatías y enfermedades metabólicas hereditarias, así como en el mieloma múltiple y en ciertos tumores sólidos.

Se hace preciso mencionar esta lista, en contraste, al amplio rango de indicaciones médicas con las que se promocionan estas terapias en clínicas médicas, no reguladas y dispersas alrededor del mundo. Ellas ofrecen usos no autorizados de esta terapia como, por ejemplo, el de la producción de tejido nervioso en enfermedades neurológicas para las cuales la medicina convencional no ofrece curación.

Con frecuencia estas clínicas se ubican en países en donde los tratamientos con células madre no están regulados, pero también atraen pacientes de países regulados y les realizan los trasplantes en países no regulados. El programa americano “60 minutos” expuso un caso de estafa en el que se ofrecían usos no autorizados de estos trasplantes (CBS News, 2011). La FDA, entidad que regula las terapias biológicas, también ha publicado alertas a los consumidores al respecto (FDA, 2012).

Pero revisemos primero algunos datos históricos para comprender mejor el proceso de la aceptación de una terapia médica en el ámbito campo de la práctica clínica.

Datos históricos

En 1868, un prusiano y un italiano descubren que la médula ósea era la productora de los elementos formes de la sangre. Así que cuando en 1958, en la antigua Yugoslavia, hubo un accidente nuclear, se administraron las primeras infusiones de médula ósea a los afectados; sin embargo, todos ellos murieron.

En 1959, se descubre el primer antígeno de histocompatibilidad en humanos. Hoy no se puede prescindir de este estudio de compatibilidad HLA entre donante y receptor con anterioridad al trasplante. A su vez, en 1968 se hizo el primer trasplante de médula ósea (de células madre) entre gemelos idénticos.

Después de 1971, aparece una nueva enfermedad entre los receptores de trasplante de médula ósea: la enfermedad injerto vs huésped originada porque los linfocitos del donante reconocían al receptor como extraño y lo atacaban. Hoy, se irradia el producto de células madre de médula ósea o de

células progenitoras de sangre periférica, antes de trasplantarlo, para evitar esta enfermedad de mortalidad elevada.

Para 1977, el doctor E. Donnall Thomas, de la Universidad de Minnesota en Estados Unidos, publica los primeros cien casos de alotrasplantes de médula ósea (lo que significa que hizo un estudio entre personas diferentes), recibiendo por su labor, el premio Nobel de Medicina en 1990. Fue la primera vez en mucho tiempo que este premio se otorgaba a un clínico.

Entre 1987 y 1986 se conoce a la célula progenitora y se la identifica a través de la detección del antígeno CD 34. Estas células se obtienen de sangre periférica usando máquinas de aféresis automática. Previamente se somete al donante a factores de estimulación que incrementen la obtención de estas células en sangre periférica.

La aceptación de esta práctica médica, es decir de estos trasplantes, se dio en el ámbito de la revisión de los indicadores de seguridad y efectividad de la terapia, hecha por los pares científicos y a través del metanálisis de la literatura médica, herramienta de la medicina de evidencias. Este análisis no ha hecho más que confirmar el valor clínico de esta terapia, como práctica aceptada, a lo largo del tiempo, al punto que hoy en día, continúan salvando vidas de pacientes en todo el mundo.

Otras terapias aceptadas

Piel

El 12 de octubre del 2012, un hombre-bomba suicida, detonó una gran explosivo terrorista en Bali, una isla de Indonesia. El resultado fueron 202 personas fallecidas y el nacimiento de una terapia para quemaduras a partir de células madre. En Australia, la Dra. Fiona Wood había estado trabajando por 10 años en una pistola (*spray*) de células madre. El hospital donde trabajaba, el Royal Perth, superó su capacidad de atención con la llegada de 28 pacientes australianos con quemaduras de diversa severidad.

La Dra. Wood, ante la crítica situación de riesgo de pérdidas humanas, cogió su pistola y puso a trabajar a su equipo salvando muchas vidas. Hoy, su tratamiento es práctica clínica aceptada en Australia que se extiende por el mundo. Lo que ella hizo fue estimular la migración de las mismas células del paciente hacia sangre periférica. Así, obtuvo una sección mínima de piel del paciente y la combinó con factores de nutrición y crecimiento, usó este coctel de células madre en la pistola y disparó una capa sobre la quemadura. En una semana la piel sobre la quemadura estaba regenerada.

En el 2009, la tecnología de la Dra. Wood “RE-CELL”(Smith, 2013), que ya había sido aprobada para uso en Canadá, México, Europa y otros países,

llegó a los Estados Unidos en la forma de ensayo clínico copatrocinado por el Instituto de Fuerzas Armadas de Medicina Regenerativa, la Universidad de Pittsburg y la Universidad de Wake Forest.

En este caso, la vía de autorización que se requiere, no es el de la práctica médica, pues a pesar de que se usan las propias células madre del paciente; ellas fueron manipuladas en el laboratorio más que mínimamente y entonces se aplica el proceso de autorización que requiere un fármaco, en este caso un fármaco biológico. Así, se busca asegurar a los pacientes que durante el proceso “ex vivo” de sus células. No hubo contaminación ni afectación de la calidad que pudiera perjudicarlo.

Córnea

En Australia, la terapia de células de madre de piel, está autorizada, al igual que la terapia con células madre limbares para córnea. La enfermedad corneal es una forma común de ceguera y la terapia consiste en obtener células limbares de la parte conservada de la córnea del paciente, cultivarlas en el laboratorio y transferirlas a la zona de córnea dañada.

Terapias en Investigación

Corazón

La terapia con células madre está destinada a restaurar la función del corazón a través de la reparación del miocardio y de su regeneración post infarto de miocardio. Un número ascendente de estudios preclínicos y de ensayos clínicos han demostrado la seguridad de uso de diversos tipos de células madre del adulto.

Los resultados más promisorios vienen del uso de las células mesenquimales derivadas de la médula ósea, de las células madre cardíacas y del uso de cardio esferas; aunque aún no se conoce qué tipo de fuente de célula madre es la mejor para cada condición clínica. Ellos han demostrado que existe un gran potencial de efectividad, pues son muchos los casos de pacientes que recuperan la fracción de eyección ventricular y pueden con ello recuperar su actividad normal. Esta terapia representaría una mejor posibilidad de recuperación de la salud que la que brinda la terapia médica convencional.

También es cierto que existen retos por resolver y autorizaciones de uso clínico que lograr a través de los ensayos clínicos. Como muestra del trabajo en este tema, Kartik S. (Kartik, 2013), en una publicación de la Asociación Americana del Corazón, menciona una relación de los ensayos clínicos más importantes publicados respecto de este tema: POSEIDON, SCPIO, CADUCEUS, ALCADÍA, TIME, FOCUS CCTRN y C-CURE.

Retina

Investigadores en el Hospital John Hopkins de Estados Unidos han creado una miniatura de retina humana a partir de células pluripotentes inducidas. Las células madre fueron dirigidas “ex vivo” hasta células progenitoras, las cuales siguieron su vía normal hacia la producción de células de la retina, sin necesidad de dirección. La retina humana es un tejido complejo, cuya ausencia nos deja en la oscuridad.

A pesar de este avance, todavía no se alcanza la seguridad y efectividad que requerirían estos implantes para pensar en su aplicación clínica (Scott, 2014).

Mácula

La compañía americana Advanced Cell Technology ha iniciado un ensayo clínico tipo 1, en el que usan células epiteliales pigmentarias derivadas de células embrionarias humanas, para tratar la degeneración macular (la mácula es responsable de nuestra visión central) relacionada con la edad y la distrofia macular de Stargardt que sucede en pacientes jóvenes. Habrá que esperar sus resultados. De la misma manera un consorcio inglés denominado The London Project to Cure Blindness planea iniciar un ensayo clínico sobre el mismo tema en el 2014.

Lesión de médula espinal

Esta injuria generalmente es ocasionada por accidentes, que lesionan el tejido neurológico de la médula espinal, lo cual ocasiona parálisis. La recuperación de la parálisis ocurre en menos del 1%. La medicina convencional no tiene mucho que ofrecer y la esperanza de que las células madre puedan ser la solución es grande, al igual que en muchas enfermedades neurológicas en las que el tejido nervioso se ha degenerado.

En el artículo de la referencia (Ramesh, 2014), se menciona dos estrategias terapéuticas promisorias, la celular y la génica, ambas destinadas a reparar la médula espinal lesionada. Los resultados muestran que ninguna de ellas es efectiva por sí misma y que su combinación daría mejores resultados. Las células madre regeneran los axones, previenen la apoptosis (muerte celular programada) y reemplazan las células perdidas (oligodendrocitos) lo que facilita la remielinización de los axones injuriados.

Se están trabajando células mesenquimales de diversas fuentes: del estroma de médula ósea, del tejido adiposo, del cordón umbilical, de la gelatina de Wharton (matriz del cordón umbilical). Aunque se están trabajando varios ensayos clínicos que utilizan células mesenquimales, la Medicina Translacional (que lleva el conocimiento producido por la

investigación al campo de la práctica clínica), aún demanda rigurosos ensayos clínicos multicéntricos, randomizados y doble ciego, que prueben la eficacia terapéutica de estos tratamientos.

En el 2010, la compañía californiana GERON inició un ensayo clínico basado en células madre embrionarias neurales colocadas en la médula espinal de no más de 10 pacientes, entre 7 a 10 días después de la injuria. La FDA, fue extremadamente cuidadosa en solicitar la información de estudios clínicos (28,000 páginas provistas por GERON); sin embargo, GERON presentó datos en dos pacientes y no se sabe si continuará con el estudio, pues vendió parte de sus acciones.

En Suiza, STEM CELLS INC está reclutando pacientes con lesión de médula espinal, para la fase 1 de su ensayo clínico basado en células neurales obtenidas de tejido fetal.

Diabetes

La diabetes tipo 1 es causada por una reacción autoinmune del paciente que destruye la insulina que producen sus células beta pancreáticas. La terapia que hoy existe es la de la insulina. Así, se pueden hacer trasplantes de páncreas obtenidos de cadáveres, pero lo que está dando mejores resultados es la infusión autóloga (del mismo paciente) de islotes de células beta pancreáticas, obtenidas a partir de sus células madre pancreáticas.

Esta terapia se combina con células mesenquimales debido a su propiedad de immuno-modulación, es decir, de ayuda en la prevención del rechazo del injerto pancreático, y a su propiedad angiogénica, es decir, de formación de vasos sanguíneos, los cuales sustentan el trasplante (Figliuzzi, 2014). Esta es una idea en proceso de investigación que aún no llega a ser aprobada para ensayo clínico.

Recientemente, científicos pusieron el ADN de células de la piel de una mujer y lo colocaron en óvulos donados. Estos óvulos crecen y forman embriones, a partir de los cuales los científicos obtienen células madre, que luego indujeron a convertirse en células productoras de insulina. Dieter Egli (Mackenzie, 2014), de la Fundación para la Investigación de Células Madre en Nueva York, dirigió esta investigación, publicada en *Nature*.

Este sería el tercer informe en el que se utiliza la clonación para crear células madre humanas, pero el primero en el que se usa la técnica para crear células productoras de insulina.

Recordemos aquí, que el Dr. Shinya Yamanaka crea las células iPS, buscando evitar el uso de embriones humanos, sin embargo, su técnica de inducción de células pluripotenciales abrió también la posibilidad de la

clonación celular humana y la del ser humano. Esta posibilidad también existe con la técnica de la transferencia nuclear somática de Mitalipov.

Enfermedades neurológicas

Hay una gran diferencia entre tener la posibilidad de regenerar neuronas a través de las células madre y disponer de una cura para una enfermedad neurológica degenerativa como el Alzheimer o el Parkinson (Martínez, 2013).

El tejido neurológico es uno de los de mayor nivel de complejidad en el ser humano. Debemos recordar que las funciones neuronales no solo dependen de estas células, sino de las conexiones (sinapsis) que van construyendo con otras neuronas desde el desarrollo embrionario del sistema nervioso.

Estas conexiones son en promedio de 5,000 a 10,000 por neurona, pero pueden llegar a ser 100,000. Esto significa que si trasplantan neuronas creadas a partir de células madre al cerebro de un paciente con Alzheimer, estas neuronas se podrán integrar y sobrevivir en el paciente, pero con la tecnología actual es poco probable que restablezcan sus conexiones originales. Por esta razón se debe ser muy cauto a la hora de dar esperanzas a estos pacientes o a sus familiares.

Esperemos que en el futuro estos sean retos resueltos, mientras tanto los pacientes con enfermedades neuro degenerativas, como la Esclerosis Lateral Amiotrofia, la Corea de Huntington entre otras, deben evitar creer en curaciones que les ofrecen algunas clínicas no reguladas en el mundo y que solo pretenden usar las esperanzas de estos pacientes para sus intereses de lucro.

El Dr. Nilton Custodio del Instituto Peruano de Neurociencias sostiene que hay que tener cuidado la oferta de “cura milagrosa” que se hace en nuestro país comercializando terapias de células madre en Enfermedad de Parkinson. El afirma que “este tipo de experimentación humana, no se justifica, representa una injusticia para los pacientes y retrasa el progreso científico, por lo que la comunidad clínica y científica debe condenar tales prácticas y asegurar que la evaluación de células madre, como posible tratamiento para esta enfermedad, sea realizada de manera científica y ética” (Custodio, 2014).

En contraste, algunas clínicas no reguladas muestran el proceso correcto que una nueva terapia celular (que muestra una manipulación “ex vivo” mayor que la mínima) debe de seguir para ser autorizada y luego comercializada como terapia biológica. Una de ellas es la del Dr. Cohen, de Cleveland Clinic de los Estados Unidos.

En agosto del 2013, él presenta su ensayo clínico autorizado de Fase 1: NCT 00813969 de 24 participantes. El estudio se refiere al trasplante de células mesenquimales autólogas en pacientes que sufren de esclerosis múltiple, la causa no traumática más frecuente de discapacidad neurológica en adultos jóvenes. El Dr. Cohen, dados los hallazgos positivos, está preparando su aplicación para la autorización de la Fase 2 de su nueva terapia celular.

Con respecto a la parálisis cerebral, se especula sobre el uso de sangre de cordón umbilical en niños entre uno y seis años, basándose en datos anecdóticos, sin embargo, un estudio coreano reciente ha presentado fundamentos para el tratamiento de la parálisis cerebral usando sangre de cordón donada. A su vez, en Australia, la Alianza para la Parálisis Cerebral, está solicitando ensayos clínicos para neonatos después de trauma cerebral.

Hay en curso varias ideas plasmadas en ensayos clínicos que se han iniciado respecto a la aplicación de células madre para el accidente cerebro-vascular y, la esclerosis múltiple, sin embargo, todavía no se han publicado los resultados.

Enfermedades autoinmunes

En las enfermedades autoinmunes, las células del paciente atacan a sus propios tejidos o sus productos. Como las células mesenquimales tienen acción inmuno-moduladora, se está investigando su utilización en enfermedades autoinmunes como en la artritis reumatoide.

La compañía belga, TiGenix, ha anunciado su estudio clínico randomizado de Fase 2, sobre su producto Cx611, aplicado a pacientes con artritis reumatoidea. El producto es alógeno (no proviene del paciente) y es derivado de células madre del tejido adiposo, expandidas en el laboratorio. La propiedad celular de estas células que se aprovechará será el efecto inmuno modulador y el punto de efectividad será la remisión de la actividad inflamatoria. Este estudio comenzará en el 2015 (Walsh, 2014).

Medicina deportiva

La terapia con células madre en este campo también es muy promisorio, pero a la fecha de redacción de este artículo, no hay ningún tratamiento aprobado (Euro Stem Cell, 2014).

Se está trabajando con células mesenquimales. Estas se obtienen de varios tejidos del adulto, que incluye al tejido adiposo, luego se expanden en el laboratorio y se introducen en el mismo paciente. Estas células producen sustancias que promueven la curación y la regeneración, además de factores antiinflamatorios y angiogénicos.

Ejemplos de lesiones que se pueden tratar en investigación son la lesión de cartílago, la tendinopatía, la reparación de músculo estriado y de hueso.

Osteoartritis

Se están usando las células mesenquimales e inclusive se están corriendo algunos ensayos clínicos, pero todavía no tenemos resultados publicados. Uno de estos casos es el de la compañía coreana Medipost para su producto CARTISTEM, que ha pasado por ensayos clínicos.

Infertilidad masculina

En mayo del 2014, se publicó en Cell Reports un artículo del equipo de investigadores de la Universidad del Estado de Montana en Estados Unidos, liderado por Renee Reijo-Pera. Ellos describieron la generación de células pluripotentes inducidas (iPSCs), a partir de células de piel de pacientes varones azoospermicos y la diferenciación de estas iPScélulas hacia espermatogonias luego de haber sido trasplantadas en testículos de ratones (Ramathal, 2014).

Este artículo menciona que las causas genéticas de infertilidad son sorprendentemente prevalentes en varones y que la infertilidad no es rara, más bien afecta a un 10% de las parejas; lo que hace más pertinente este tipo de investigaciones. Asimismo, siguiendo esta línea de investigación, se facilitaría la reproducción de estas parejas.

Órganos

El Dr. Anthony Atala, médico urólogo pediatra e investigador peruano, de Wake Forest University de Estados Unidos, es líder en el campo de la fabricación de órganos a partir de células madre, andamios sintéticos y/o biológicos a los que adiciona factores biológicos para la expansión de las células y el uso de impresoras biológicas que le otorgan tres dimensiones a su fabricación.

El Dr. Atala es un pionero de la medicina regenerativa; primero fabricó orejas a partir de las células de pacientes, veteranos de guerra que habían perdido sus orejas en explosiones de guerra. En el 2006, fabricó el primer órgano completo que jamás ha crecido ni se ha implantado en un humano: la vejiga. También produjo penes de conejo, sus primeros órganos sólidos que cumplieron su función con éxito en estos animales (Fox, 2012).

El Dr. Atala, trabaja con AFIRM (Instituto de Medicina Regenerativa de las Fuerza Armadas Americanas), quienes están muy interesados en dar solución a los problemas de sus veteranos de guerra. En la actualidad, la producción de otros órganos como riñón, páncreas y corazón, entre otros, están siendo investigados.

Comentario

La velocidad de publicación científica sobre terapias de células madre es tan alta y su importancia tan impactante y/o trascendente para el desarrollo y la dirección de la investigación en este campo, que es constantemente monitorizada y actualizada. De un momento a otro, puede aparecer el conocimiento de una mejor manera de producir o usar las células madre, de un momento a otro, el conocimiento que existía, pasa a ser obsoleto.

La publicación de las supuestas células STAP, detuvieron al mundo de la investigación, que vio en ellas un camino más fácil y económico que seguir. Rápidamente, también los artículos fueron retirados.

Anualmente, se presentan las investigaciones en congresos científicos de varias sociedades internacionales de científicos que se han unido para trabajar multicéntricamente y en forma colaborativa, para mejorar la eficiencia de su producción de conocimiento científico.

Uno tras otro los artículos de investigación se generan como *pop corn*. Existen inclusive revistas médicas dedicadas exclusivamente a la publicación de artículos sobre células madre, como World Journal of Stem Cells y Cell Stem Cell, entre otras y sociedades científicas internacionales y fundaciones nacionales, así como asociaciones de pacientes que se han creado en relación a ellas.

En este artículo no se ha tenido como objetivo resumir todas las publicaciones sobre las posibles aplicaciones clínicas de células madre; pero sí el de hacer notar, que a pesar de tantas publicaciones, aún son solo unas cuantas las terapias aceptadas de células madre para la práctica clínica.

La aplicación clínica de células madre solo está autorizada para la práctica clínica de trasplantes de células hematopoyéticas de médula ósea, cordón umbilical y de células progenitoras de sangre periférica; con la finalidad de producir los tejidos sanguíneos y linfáticos.

En otros países como, por ejemplo, en Australia también ha sido autorizada la terapia de células madre de piel para la regeneración corneal a través de células limbares.

Todas las demás terapias, tendrían que ser revisadas, antes de ofrecerse comercialmente a los pacientes para ver si se trata de casos de prácticas médicas aceptadas, de procedimientos en los que las células madre del paciente han sido mínima o más que mínimamente manipuladas fuera del cuerpo del paciente, de ensayos clínicos, de innovación médica, de experimentación regulada y/o no probada y no regulada.

EXPECTATIVAS DE UTILIZACIÓN DE CÉLULAS MADRE

Revisemos algunas de estas expectativas con ayuda de la Tabla 2.

Tabla 2. Expectativas de utilización de células madre.

Célula madre	Fuente	Uso
Modelo celular del desarrollo humano	Células madre del blastocito humano	Estudiar el proceso de diferenciación de las células potenciales del ser humano (<i>StemCellInformation.</i>)
Modelo celular humano de la enfermedad (Lu, 2013, pp. 294-298)	Células de pacientes con la enfermedad	Detección de genes patógenos o de la influencia de otros posibles factores causantes de la enfermedad, sobre la célula modelo. Estudio de la patología y/o de la fisiopatología celular de la enfermedad
Modelo celular humano farmacológico (Agilent Technologies, 2014)	Células de pacientes con la enfermedad	Evaluar la efectividad terapéutica de un fármaco, sobre la enfermedad expresada en células de pacientes
Modelo celular humano farmacológico personalizado	Células de un paciente en particular, con la enfermedad	Evaluar la efectividad terapéutica de un fármaco, sobre la enfermedad expresada en células de un paciente en particular
Terapia celular anticancerosa dirigida (Shah, 2014)	Células Mesenquimales, o neurales del paciente células iPS	Las células mesenquimales y neuronales, genéticamente modificadas, se preparan para que migren hacia zonas cancerosas y secreten factores antitumorigénicos
Terapia génica personalizada (Kaufmann, 2013, pp. 1642-1661)	Células de un paciente en particular con la enfermedad	Corrección de la anomalía genética causante de la enfermedad, a nivel de la célula del paciente, para reemplazar las células enfermas del paciente con la línea celular corregida trabajada en sus propias células

	Células de personas con una enfermedad	Se expanden las células inmunes generadas por células madre del paciente y se las trasplantan, de manera que su cantidad combate mejor la enfermedad infecciosa que está afrontado. Por ejemplo, la tuberculosis (Mackenzie, 2014) o Se introduce en la célula inmune del paciente una mutación que lo proteja de la invasión viral. Por ejemplo, el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (Aldhous, 2014)
Ingeniería Tisular celular (KapKo, 2013)	Células del paciente obtenidas por biopsia	Las células del paciente se expanden en una estructura de andamio biológico (natural) o sintética, controlada en el laboratorio para la generación de un implante tisular personalizado, que luego se colocara en el paciente
	Se usan las células del paciente <i>in situ</i>	Se trabajan en el laboratorio andamios biológicos impregnados de moléculas bioactivas que generan las
Terapia celular de reemplazo (International Society for Stem Cell Research)	Reparación de todo tipo de célula en cualquier tejido del cuerpo, para todo tipo de causa de enfermedad; especialmente las enfermedades incurables con la terapia convencional de hoy en día	
Clonación de células humanas (Knoepfler, 2013; El Comercio, 2014)	Como fuente de líneas de células madre para investigación: patentes Como fuente de órganos Como seres humanos para la adopción Como seres humanos producidos según solicitud de características Como seres humanos independientes	
Células madre (Knoepfler, 2013)	Como fuente de la juventud y de la inmortalidad	

Nota: “Expectativas de utilización de células madre”.

En la Figura 3 observamos la tecnología que nos permite obtener células embrionarias para fines terapéuticos y clonar seres humanos.

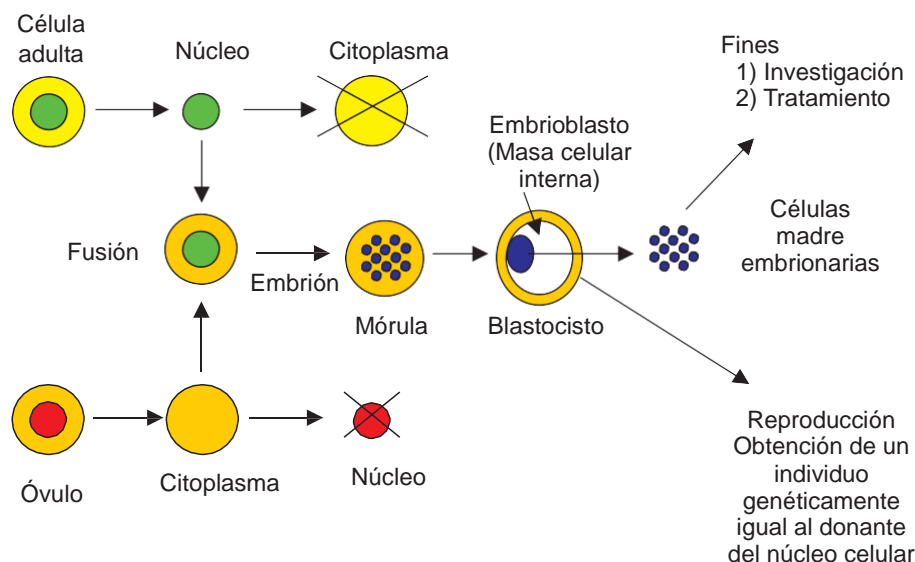


Figura 2. Clonación humana vs clonación terapéutica. Adaptado de “Clonación humana vs clonación terapéutica”, por Wikispaces. Recuperado de <http://wikibiologiaiesma.wikispaces.com/Clonaci%C3%B3n>

Comentario

Nunca antes un solo fármaco, en este caso, la terapia biológica de células madre ha tenido tanto potencial de aplicación clínica ni ha generado tan amplia expectativa. Esto se debe a las cualidades únicas de estas células de auto replicarse y de generar cualquier célula del cuerpo, según su plasticidad. A las que se han añadido los métodos artificiales de producirlas y el libre albedrío del hombre de decidir su utilización.

El abanico de posibilidades de uso de las células madre plantea interrogantes sobre su beneficio, su riesgo, las consecuencias de cada una de ellas, para la persona, la sociedad y la especie humana y la demanda de resolver todo escenario de conflicto que su utilización origine.

PROCESO DE ACEPTACIÓN DE NUEVAS TERAPIAS DE CÉLULAS MADRE

Toda autorización busca el bien de la persona, es decir, busca tratar de asegurar que las nuevas terapias no arriesguen la salud ni la vida de las personas que las usen. Ninguna persona desea arriesgarse a otra terapia solo porque se sometió a una nueva terapia desconociendo si tenía autorización o no, o desconociendo si, en el caso que la tuviera, estaba siendo supervisada según la regulación de toda práctica o investigación clínicas.

Especialmente, en países en vías de desarrollo se dan espacios vacíos de regulación e información que permiten la comercialización no regulada de

estas terapias y que permiten, por omisión, la desprotección de las personas usuarias de nuevas terapias médicas.

Existen varios escenarios para los cuales el manejo de autorización es diferente, según la intervención médica, manipule mínimamente las células madre del paciente luego de retirarlas de su cuerpo hasta devolvérselas a él, o según se trate de un tratamiento experimental incoativo o de uso no regulado.

Terapia de CM de mínima manipulación

Las células madre obtenidas de un paciente se devuelven a él después de haber pasado por un proceso mínimo, que es aquel donde se somete a las células, no entraña riesgo para el paciente que las recibe. El primer caso de manipulación mínima, fue el de los trasplantes de médula ósea y de células progenitoras. Este tipo de práctica no requiere de ensayos clínicos, pero sí de la regulación que toda actividad médica requiere. Un ejemplo de ella es la supervisión de requisitos de las unidades de trasplante, por parte del Ministerio de Salud, orientadas a la prevención de las infecciones en pacientes inmuno-deprimidos.

Terapia de CM de manipulación mayor a la mínima

Si durante la práctica médica, se usan productos de células madre comerciales, son estos productos los que previamente deben contar con la autorización de comercialización emitida por la entidad reguladora pertinente, debido a que se trata de productos que aunque celulares, han sido manufacturados en un laboratorio comercial.

Estos productos generalmente no se preparan a base de las células del paciente, pero si así lo fueran, han sido más que mínimamente manipulados desde que se extrajeron del paciente y hasta antes de devolvérselos a él, deben ser garantizados a través de una entidad reguladora.

El caso típico de manipulación, más que mínima, es el de los fármacos comerciales, donde una entidad reguladora garantiza a la población que ese fármaco ha sido revisado para seguridad y efectividad y que por lo tanto se lo puede usar, generalmente, bajo indicación médica.

Para el caso de las terapias celulares (que son expuestas a la manipulación más que mínima de su producción), el razonamiento es el mismo: la expansión durante los pases de cultivos de células, su almacenamiento y/o los procesos de nutrición, estimulación, intervención génica y otros, por los que hubieran pasado las células, podrían haberlas alterado, convirtiéndolas en riesgosas o ineficaces. Es aquí, que la entidad reguladora, en salvaguarda de los pacientes, las someterá a ensayos clínicos, que al igual que en el caso de los fármacos, demuestren que son efectivas y seguras para su uso en la práctica clínica.

La entidad reguladora, para Estados Unidos es la FDA (Food and Drug Administration), para Europa es la EMA (European Medicines Agency), para Australia, entre otros países, es la TGA (Therapeutic Goods Administration) y para el Perú es el Instituto Nacional de Salud.

Existen países que se limitan a verificar la autorización de comercialización otorgada por alguna de estas entidades reguladoras, dado el gran prestigio internacional de algunas de ellas, evaluadas en su trayectoria de servicio, al servicio de la salvaguarda de la vida y la salud de las personas.

El curso de la autorización de la comercialización que deben seguir los patrocinadores de productos basados en terapia celular es el siguiente:

Estudios preclínicos con animales o células en el laboratorio que demuestren que existe una expectativa razonable del beneficio y no toxicidad de la nueva terapia. Autorización en cada paso del Comité de Ética y de la entidad reguladora, para cada uno de los estudios clínicos tipo I, II y III que demuestren en seres humanos la seguridad y efectividad de la terapia y su superioridad sobre terapias médicas convencionales. Para esto, la ciencia usa herramientas como la randomización, el doble o triple ciego y el análisis estadístico.

Es apropiado mencionar que el ingreso a estos ensayos clínicos, depende de los criterios clínicos de ingreso que estipula el protocolo de investigación de la nueva terapia celular y que al participante voluntario no se le demanda ningún pago.

Mostramos a continuación en la Tabla 3, parte de la información de la Fundación Nacional Australiana de Células Madre.

Tabla 3. Características de ensayos clínicos de CM

Racionalidad científica claramente determinada y explicada	Evidencia de seguridad y eficacia en estudios preclínicos (animales) provista
Protocolo científico revisado por pares	No requiere pago
Diseñado para contestar una pregunta científica	Beneficia a la medicina en general, pero puede, de ser exitoso, beneficiar al paciente
Los resultados son reportados y publicados	Su objetivo es probar que la terapia es segura y que funciona
Un consentimiento informado de los participantes es obtenido	El médico y la institución toman responsabilidad por el cuidado que requiera el paciente si presenta complicaciones

Nota: Tomado de “National Stem Cell Foundation of Australia” por The Australian stem cell handbook. (2013). Recuperado de <http://www.stemcellfoundation.net.au/docs/patient-handbook/the-australian-stem-cell-handbook.pdf?sfvrsn=4>

Terapia experimental

Si durante la práctica médica, se intenta salir de los límites de autorización para los cuales se autorizó una terapia celular; aunque las células sean mínimamente manipuladas, estamos hablando de experimentación médica. Es decir, no se conoce qué resultado producirá esa terapia celular para el caso del paciente.

Esta es una práctica que requiere ser considerada en la regulación de los países, sin embargo, en muchos de ellos, este espacio aún no ha sido llenado. Los pilares de autorización de estos casos incluyen la aceptación del paciente a través de la firma voluntaria del consentimiento de la terapia celular experimental, de la aceptación del comité de ética institucional o mejor aún, de un comité de ética independiente y de la aceptación de la dirección de la institución de salud donde se brindara la terapia. La institución asume así responsabilidad junto con el equipo de médicos tratantes, para el tratamiento médico de cualquier complicación clínica y/o efecto adverso que presente el paciente por el uso de la terapia celular.

La institución debe construir con antelación al estudio experimental, una estructura de procesos que cubra todos los requerimientos de autorización, de seguimiento y de supervisión que se requieran. Son recomendables el respaldo de entidades académicas y/o de sociedades científicas y el compromiso de publicación de los resultados del estudio experimental, con la finalidad de que sea revisado y/o replicado por científicos pares.

Observemos en la Figura 1, un esquema del proceso de demostración de eficacia y seguridad que debe seguir un fármaco o biológico, en camino a lograr su autorización de comercialización.

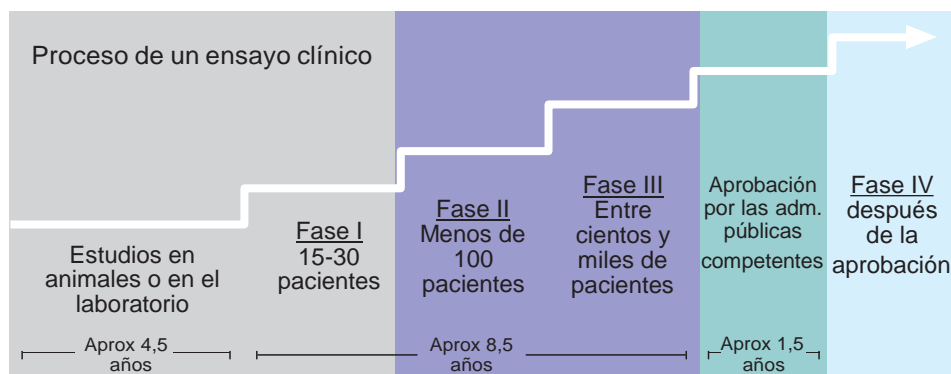


Figura 1. Proceso de un ensayo clínico. Tomado de “Proceso de un ensayo clínico”. Por MD Anderson, 2014. Recuperado de <http://www.mdanderson.es/investigacion/ensayos-clinicos/descripcion-ensayos-clinicos>

Innovación médica (National Stem Cell Foundation of Australia, 2013)

En circunstancias “especiales”, los médicos pueden ofrecer a “un paciente”, “por una sola vez”, terapias no demostradas científicamente, por fuera de la estructura de ensayos clínicos. Estos tratamientos solo son ofrecidos por médicos especialistas con extensa experiencia en la enfermedad del paciente, profundo conocimiento de la justificación científica del tratamiento y las competencias de aplicación de técnicas relevantes.

Estos tratamientos solo se ofrecen en un ambiente de educación académica como el hospital universitario donde no se espera que el paciente pague. Estas instituciones tienen una lista extensa de requerimientos éticos y regulatorios que se deben de obtener, antes de que la innovación médica pueda ser ofrecida a un paciente. Se espera que estas innovaciones médicas sigan el camino del ensayo clínico.

Comentario

Figura en la Declaración de la Fundación Nacional de Células Madre de Australia (National Stem Cell Foundation of Australia, 2013), publicada en el 2013 lo siguiente: “Cualquier tratamiento de células madre que no sea práctica médica estándar aceptada (trasplantes de células hematopoyéticas, injertos de piel y de cornea), que no sean parte de un ensayo clínico y que no sean innovación médica, provista según sus estrictos requerimientos; son tratamientos no aprobados; que de ser ofrecidos, deben de ser vistos con extrema cautela” (Heather Main, 2014).

TERAPIAS DE CM NO APROBADAS Y NO REGULADAS

Definiciones

No aprobada o no demostrada. Es la terapia de células madre que no ha sido científicamente demostrada en su seguridad para los pacientes ni en su efectividad para una condición clínica específica.

No regulada. No es una terapia incluida dentro de la estructura formal y regulada de un ensayo clínico, de una terapia experimental ni dentro de la de una innovación médica.

Por lo tanto, en esta terapia existe el riesgo de no conocer el resultado sobre la salud o vida del paciente y, como no está regulada, se da libremente, sin compromiso ni responsabilidad alguna frente a los pacientes.

Como existe una brecha de enfermedades incurables con las terapias médicas convencionales y como las potencialidades de las células madre

son asombrosas, existe una gran cantidad de pacientes que ha decidido no esperar a que los tratamientos sean autorizados y correr el riesgo de intentar estos tratamientos no probados ni regulados, con la esperanza de salir de su condición de enfermedad o quizás de no perder su vida.

Debemos mencionar aquí, que existen complicaciones que se han presentado por estas terapias como la de la aparición de tumores (Wilson, 2014), embolias y hasta muerte (International Cellular Medicine Society, 2010). Indeseable también es la bancarrota económica a la que el paciente y su familia ingresan cuando perciben (efecto placebo), mejorías temporales y se someten una y otra vez a estos procedimientos.

Si la terapia efectivamente es buena, entonces, el siguiente paso que deberían dar los que la proveen debe ser el de demostrarla científicamente, sometiéndola a la regulación y a los ensayos clínicos.

Posiciones ante la terapia de CM no aprobada y no regulada

La posición americana de la FDA respecto a estas terapias fue la de advertir a la población del posible fraude y riesgo para la salud, que ellas pueden representar (FDA, 2014).

La International Society for Stem Cell Research (Sociedad Internacional para la Investigación de Células Madre) (International Society for Stem Cell Research) decidió combatir la desinformación que pudiera poner en peligro a los pacientes, tanto en terapia no probada como en ensayos clínicos. Ellos publicaron en su página web, tanto el “Manual del Paciente sobre Terapias con Células Madre” (versión en español) y elaboraron las “Guide lines for the Clinical Translation of Stem Cells (“Guías para la Traslación Clínica de Células Madre)”, que consiste en una serie de recomendaciones que deberían seguir quienes quieran ofrecer tratamientos regulados de células madre.

Fuentes como la Fundación Australiana Nacional de Células Madre y la Sociedad Internacional para la Investigación con Células Madre, coinciden en algunas informaciones que proveen a los pacientes respecto a terapias no aprobadas de células madre. En la Tabla 4, vemos un consolidado de algunas de ellas.

Tabla 4. Signos clave para descubrir terapias no aprobadas de células madre

La terapia experimental ofrecida no es parte de un ensayo clínico	Varias y diferentes enfermedades son tratadas con el mismo tipo de célula madre y mismo procedimiento
La terapia experimental ofrecida no es parte de un ensayo clínico	Varias y diferentes enfermedades son tratadas con el mismo tipo de célula madre y mismo procedimiento
Se sustenta el beneficio de la terapia con testimonios de pacientes y no con publicaciones científicas ni verificaciones independientes (Comité de Ética, Aprobación Institucional)	Los tratamientos en vez de hacerse conocer a través de sus médicos tratantes; se propagandita directamente a usted, a través de la internet, radio, TV o periódico
Se proclama que la terapia no tiene riesgos, pues se trata de “sus propias células” o de terapias “naturales”	Se le pide a usted que pague por un tratamiento que todavía no una práctica médica aceptada
No hay un mecanismo de seguimiento de su caso ni se asume la responsabilidad de asistencia médica y financiera que cubra cualquier complicación de salud que pueda usted tener causada por el tratamiento	No se le explica cómo le garantizan que la manipulación de sus células madre no le ocasione riesgo a su salud

Nota: Tomado de “Signos clave para descubrir terapias no aprobadas de células madre”, por National Stem Cell Foundation of Australia, 2013.

La International Cellular Medicine Society (Sociedad Internacional de Medicina Celular) (International Cellular Medicine Society, 2010), ha elaborado “Guías de Práctica Clínica para la Terapia Celular”, un “Código de Ética para el Reclutamiento de Pacientes” y han asumido una posición de defensa de la medicina innovativa con células madre, sin embargo, el concepto que de ella presentan no menciona los requisitos que incluye la definición australiana: (ofrecidos en instituciones académicas, sin expectativa de recibir pago, responsabilidad institucional por las complicaciones del paciente, extensiva lista de requerimientos regulatorios y éticos que deben lograrse antes de ofrecer tratamientos innovativos, entre otros).

Es importante mencionar que el Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva, de la República Argentina, recuerda en uno de sus comunicados (Comunicado Ministerio de Ciencia, Tecnología e

Innovación Productiva) estar en contra de la terapia de células madre para enfermedades neurológicas lo siguiente:

Las guías de la Sociedad Internacional de Investigación con Células Madre (ISSCR), condenan el uso de las mismas para tratar pacientes como una “innovación médica no probada” cuando ocurre fuera de un ensayo clínico y especialmente cuando los pacientes deben de pagar por el procedimiento. La recomendación ética es que los médicos y/o científicos deben abstenerse de participar en los mismos.

El Ministerio de Salud del Perú publicó el 9 de julio del 2014, la “Norma Técnica de Salud que regula el Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas”. Establecer este marco normativo es sin duda un logro que hay que felicitar en el país. Sin embargo, cuando en el ítem 6.1.2 se refieren al trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas, no se especifican sus indicaciones.

En el ítem 6.1.1 que se refiere al trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas, se dice textualmente:

Son candidatos a Al-TPH los pacientes con enfermedades hematológicas y no hematológicas, malignas y no malignas, adquiridas o genéticas, que tienen indicación de dicho procedimiento terapéutico (Resolución Ministerial 520-2014/MINSA, 2014).

Aquí tampoco se especifican cuáles son las enfermedades que tienen indicación médica para dicho procedimiento.

La falta de detalle sobre las enfermedades en las que están indicados estos procedimientos, abre el camino a la libertad de uso de estos trasplantes para cualquier enfermedad, incluso aquellas para las que en el mundo científico aún no se ha demostrado ningún beneficio ni seguridad.

Comentario

La regulación que esté orientada a proteger a los pacientes de los riesgos de fraude y de pérdida de salud o vida, por terapias de células madre, no aprobadas ni reguladas, deberá definir claramente la diferencia entre ellas, la medicina innovativa, los ensayos clínicos y las terapias de células madre aceptadas. Así como la lista de las enfermedades para las cuales ellas están indicadas. Un ejemplo de esta lista es la del Programa Nacional de Trasplante de Médula Ósea americano (The C.W. Bill Young Cell Transplantation Program) (Be the Match, 2014).

DEMANDA DE LOS PACIENTES

Por otra parte, hay que considerar la demanda de los pacientes con enfermedades incurables, incapacitan tes y/o mortales; para la cuales la medicina moderna no ha ofrecido una terapia curativa.

Las asociaciones de estos pacientes en el mundo, han declarado que no tienen el tiempo para esperar a que la medicina translacional y las entidades regulatorias transfieran las terapias de células madre desde el área de la investigación al área de la práctica clínica aceptada; y están dispuestos a correr el riesgo.

En el estado de Colorado en los Estados Unidos se aprobó en mayo de 2014 The Right to Try Act (el derecho de intentar). Esta ley permite a los pacientes, especialmente terminales, recibir terapia de células madre experimental, aún no probada, siempre que hayan completado la Fase I.

Pronto, el estado se convirtió en un imán para pacientes y compañías en torno a terapias aún no aprobadas. Se teme que así, se deteriore el derecho de la población a recibir terapias celulares debidamente tamizadas y autorizadas por la FDA (Knoepfler Lab Stem Cell Blog, 2014).

En mayo del 2014, ya la FDA, había emitido su Expedited Programs for Serious Conditions-Drugs and Biologics (Programa acelerado para condiciones graves-Fármacos y Biológicos); cuyo objetivo era facilitar y acelerar el desarrollo y revisión de un nuevo fármaco o biológico (células madre). Este programa se dirigió a las necesidades no cubiertas de pacientes en riesgo de pérdida de sus vidas (FDA, 2014).

En el mismo sentido de apresurar las autorizaciones de terapias de células madre, el Japón a finales del 2013, aprobó dos piezas de legislación, una que requería que los médicos reportaran al Ministerio de salud el uso de terapias de células madre no aprobadas. La otra medida creaba un nuevo canal de aprobación para la medicina regenerativa y para la terapia de células madre.

Esta nueva legislación japonesa permitirá a las compañías iniciar estudios piloto de tratamiento con solo 10 pacientes, sin tener que realizar la fase III de los ensayos. Si se demuestra algún grado de eficacia en la terapia, se aprobará su uso comercial por 5 a 7 años. Se registrarán todos los resultados posteriores a la comercialización en el registro nacional de tratamiento y se retirará la aprobación, si la terapia demuestra que es insegura o ineficaz.

Heather Main (2014) opina en su artículo que la legislación japonesa, promueve la venta de costosos tratamientos no probados a pacientes desesperados y vulnerables. La medida también puede equivocar la interpretación de la información, al integrar el posible efecto placebo de los pacientes. Finalmente, para cuando los resultados al tratamiento demuestren que son ineficaces o peor aún, efectos adversos; serían muchas las personas que habrían sido afectadas innecesariamente a una terapia que se comercializo por la vía científica.

Comentario

La regulación que aspire a ser justa con las necesidades de una población, debe encontrar el equilibrio que le impida priorizar las de una persona o grupo de personas sobre otro. Si este equilibrio no se encuentra, las personas podrían estar en riesgo de convertirse en medios de los fines de otras, contraviniendo su derecho a ser un fin en sí mismas.

El propósito de justicia habría cedido el lugar a su antítesis, la injusticia. Si la forma de la regulación se opusiera a su fondo: el respeto a la persona humana.

COMENTARIO FINAL

La inteligencia del hombre le permitió aplicar su creatividad y su ciencia, así descubrió lo que ya existía dentro de sí mismo con una función asignada para su bien: descubrió a las células madre. Las encontró y las investigó, las conoció y las transformó, buscando convertirlas en un medio para sí mismo.

El curso de la historia ha demostrado casos en los que el hombre en su búsqueda del bien “aparente”, obtiene el “mal” que no deseó.

La potencialidad y las expectativas de las células madre representan una caja de Pandora de consecuencias imprevisibles, pues aún no se conoce todo sobre ellas. Y todavía si se tuviera todo ese conocimiento, sus posibilidades de utilización, tan diversas como las necesidades de cada persona, podrían colisionar con los derechos de sí mismas, de otras personas, de la sociedad misma; o quien sabe de la subsistencia de la propia humanidad del hombre.

Es momento que el hombre recurra más que a su inteligencia a la sabiduría de su espiritualidad, a su conciencia moral para entender la verdad de su propio bien. De manera que navegue el camino de la creación de las regulaciones que requiera, con la brújula del bien verdadero, que respeta a cada persona y a todas, pues quien no respeta a una de ellas en realidad no se respeta a sí mismo ni a ninguna.

Las células madre no son solo un nuevo miembro en el arsenal médico; son una serie de ventanas de diálogo, cuyas respuestas, nos desafían como personas humanas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Agilent Technologies (2014). *Newly formed company to commercialize human organs-on-chips technology*. Recuperado de <http://www.azonano.com/news.aspx?newsID+30730>

Anónimo. Recuperado de http://www.aneh.es/archives/15_congreso/j_conferencia.pdf

BBC Mundo (2012). *Nobel de medicina a la investigación de células madre*. Recuperado de http://www.bbc.co.uk/mundo/noticias/2012/10/121008_nobel_medicina_2012_men.shtml

Be the Match (2014). *Diseases treatable by transplants*. The National Marrow Donor Program. Recuperado de <http://bethematch.org/Transplant-Basics/How-transplants-work/Diseases-treatable-by-transplants/>

Cameron Scott (2014). *Lab-grown retina from stem cells responds to light*. Singularity Hub. Recuperado de <http://singularityhub.com/2014/07/04/lab-grown-retina-from-stem-cells-responds-to-light>

CBS news.(2011).60 minutes – 21 st century cons. Video recuperado de <http://www.cbsnews.com/videos/60-minutes-presents-21st-century-cons>.

Clare Wilson (2014). *Stem cell treatment cause nasal growth in woman's back*. My New Scientist. Referencia: Journal of Neurosurgery: Spine, DOI: 10.3171/2014.5.spine13992.

Coll, J. (2013). *Avances en medicina regenerativa*. Nueva Revista, numero 143. Recuperado de <http://www.nuevarevista.net/print/articulos/avances-en-medicina-regenerativa>.

Comunicado Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva. Argentina. Recuperado de http://www.celulasmadre.mincyt.gob.ar/Documentos/Sobre_las_enfermedades_neurologicas.pdf.

Cyril Ramathal (2014). *Fate of iPSCs derived from azoospermic and fertile men following xenotransplantation to murine seminiferous tubules*. Cell Reports volume 7, issue 4, p 1284-1297,22, Mayo 2014.

Debora Mackenzie (2014). *Soup-up your immune cells to tackle drug-resistant TB*. New Scientist. Recuperado de <http://www.newscientist.com/article/dn24848-soupup-your-Immune-cells-to-tackle-drugresistant-tb.html#.U7y215R5N9A>.

Dr. Robin L. Smith (2013). *The healing cell*. Hachette Book Group.

El Comercio (2014). *Logran que embriones clonados produzcan células de insulina*. Recuperado de <http://elcomercio.pe/ciencias/investigaciones/logran-que-embriones-clonados-produzcan-celulas-insulina-noticia-1725812>.

EuroStemCell (2014). *Stem cells and sport medicine: an overview*. Recuperado de <http://www.eurostemcell.org/story/stem-cells-and-sports-medicine-overview>.

FDA (2012). *FDA warns about stem cell claims*. Recuperado de <http://fda.gov/forconsumers/consumerupdates/ucm286155.htm>

FDA (2014). *Cord Blood: What you need to know*. Recuperado de www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm40558.htm

FDA (2014). *Guidance for Industry. Expedited programs for serious conditions – drugs and biologics*. Recuperado de <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM358301.pdf>

Hardie, A. y Blackburn, C. *Video 'A stem cell story'*. Preparado para Euro Stem Cell. Recuperado de <http://www.eurostemcell.org/films>

Haruko Obokata. (2014). *Bidirectional developmental potential in reprogrammed cells with acquired pluripotency*. Nature 505, 676-680. Doi: 10.1038/nature12969.

Haruko Obokata. (2014). *Stimulus-triggered fate conversion of somatic cells into pluripotency*. Nature 505, 641-647. doi:10.1038/nature12968.

Heather Main (2014). Managing the potential and pitfalls during clinical translation of emerging stem cell therapies. Clinical and Translational Medicine 2014, 3: 10. Recuperado de <http://clintransmed.com/3/1/10>

In Kap Ko (2013). *In situ tissue regeneration through host stem cell recruitment*. Experimental & Molecular Medicine (2013) 45, e57; doi: 10.1038/emm.2013.118.

International Cellular Medicine Society (2010). ICMS announces investigation findings. Recuperado de <http://www.cellmedicinesociety.org/home/news/latest/317-icms-announcesinvestigation-findings>.

International Society for Stem Cell Research. *Frequent asked questions about stem cells*. Recuperado de http://www.closerlookatstemcells.org/Frequent_Questions.html.

International Society for Stem Cell Research. website: <http://www.isscr.org>.

Khalid Shah (2014). *Therapeutic stem cells for cancer papers*. Stem Cells Portal. Recuperado de [http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1002/\(ISSN\)1549-4918/homepage/all_virtual_issues.htm#Therapeutic_Stem_Cells](http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1002/(ISSN)1549-4918/homepage/all_virtual_issues.htm#Therapeutic_Stem_Cells).

Kartik S. (2013). *The advancing field of cell-based therapy: insights and lessons from clinical trials*. J Am heart Assoc.2013; e000338. Doi: 10.1161/JAHA.113.000338.

Kerstin B. Kaufmann (2013). Gene therapy on the move. EMBO Mol Med, 5, 1642-1661. Recuperado de www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3840483/pdf/emmm0005-1642.pdf.

Knoepfler Lab Stem Cell Blog (2014). *Neuralstem flirting with stem cell noncompliance in Colorado via right to try law?*. Recuperado de <http://www.ipscell.com/2014/06/neuralstem-flirting-with-stem-cell-noncompliance-in-colorado-via-right-to-try-law/>

Knoepfler, P. (2013). *Stem cell – an insider's guide*. World Scientific Co. ISBN 978-981-4508-803 (pbk).

Lanza, R. y Ryul Lee, D. (2014). *Human somatic cell nuclear transfer using adult cells*. Cell Stem Cell, vol. 14, issue 6, p 777-778.

Maggie Fox (2012). *Modern medicine: Lab-grown genitals, spray-on skin*. Recuperado de http://www.nbcnews.com/ld/48976348/ns/health-mens_health/#.U7zBTJR5N9B.

Marina Figliuzzi (2014). *Mesenchymal stem cells help pancreatic islet transplantation to control type 1 diabetes*. World J Stem Cells.6 (2): 163-172; doi: 10.4252/wjsc.v6.i2.163.

Martínez, A. (2013). *Premio Nobel de medicina*. Nueva Revista, número 142. Recuperado de <http://www.nuevarevista.net/articulos/premio-nobel-de-medicina-2013>.

Nancy Walsh (2014). *Rheuminations: stem cells in RA?*. Recuperado de <http://www.medpagetoday.com/Rheumatology/Arthritis/46630>.

National Institutes of Health, U.S. Department of Health and Human Services. (2009). *Stem cell information*. Recuperado de <http://stemcells.nih.gov/info/basics/pages/basics7.aspx>.

National Stem Cell Foundation of Australia (2013). *The Australian stem cell handbook*. Recuperado de <http://www.stemcellfoundation.net.au/docs/patient-handbook/the-australian-stem-cell-handbook.pdf?sfvrsn=4>.

Nilton Custodio (2014). *Terapia con células madre en enfermedad de Parkinson: ¿dónde estamos?*. Rev. Neuropsiquiatr 77 (1), 2014.

Peter Aldhous (2014). *Gene editing tool can write HIV out of the picture*. Recuperado de <http://www.newscientist.com/article/dn25698-gene-editing-tool-can-write-hiv-out-of-the-picture.html#.U7y3HZR5N9A>.

Resolución Ministerial 520-2014/MINSA (9 Julio 2014). *Norma Técnica de Salud que regula el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas*. Recuperada de ftp://ftp2.minsa.gob.pe/normaslegales/2014/RM520_2014_MINSA.pdf.

Stem Cell Information. Recuperado de <http://stemcells.nih.gov/info/basics/pages/basic6.aspx>.

Ugarte, F. y Forsberg, C. (2013). *Hematopoietic stem cell niches: new insights inspire new questions*. The EMBO Journal. Doi: 10.1038/emboj.2013.201.

Venkata Ramesh Dasari (2014). *Mesenchymal stem cells in the treatment of spinal cords injuries: a review*. World J stem Cells 2014, April 26; 6 (2): 120-133. ISSN 1948-0210 (online).

Xiao Lu (2013). *Clinical therapy using iPSCs: hopes and challenges*. Genomics Proteomics Bioinformatics, 11(2013) 294-298.